

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Juni 2001 (21.06.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/43801 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61M 15/00 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, BY, CN, CZ, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, SK, TR, UA, ZA.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12590
- (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Dezember 2000 (12.12.2000) (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 61 300.1 18. Dezember 1999 (18.12.1999) DE
- (71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, 01277 Dresden (DE).
- (72) Erfinder: GOEDE, Joachim; Gleiwitzer Strasse 23, 63457 Hanau (DE). LANGE, Karl-Heinz; Dobergstrasse 112, 32257 Bünde (DE).
- Veröffentlicht:
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STORAGE SYSTEM FOR MEDICAMENTS IN POWDER FORM AND INHALER PROVIDED THEREWITH

(54) Bezeichnung: VORRATSSYSTEM FÜR ARZNEIMITTEL IN PULVERFORM UND DAMIT AUSGESTATTETER INHALATOR

(57) Abstract: The aim of the invention is to improve the application of powdery medicaments. A storage system, especially for the use in or the integration into a powder inhaler, for medicaments in powder form and for receiving a plurality of doses of a least one medically effective matter is provided. The inventive system comprises at least two storage chambers (4) that are separated from each other and are used for a plurality of doses of a medically effective matter respectively. The invention also relates to an inhaler for powdery medicaments. Said inhaler comprises such a cartridge system (1), whereby said cartridge contains the powdery medicament and is an integral component or can be exchanged.

(57) Zusammenfassung: Zur Verbesserung der Applikation pulverförmiger Arzneimittel wird ein Vorratssystem für Arzneimittel in Pulverform, insbesondere zur Verwendung oder Integration in einen Pulverinhalator, zur Aufnahme einer Vielzahl von Dosen wenigstens eines medizinisch wirksamen Stoffes, mit wenigstens zwei voneinander getrennten Vorratsräumen (4) für jeweils eine Vielzahl von Dosen eines medizinisch wirksamen Stoffes vorgeschlagen sowie ein Inhalator für pulverförmige Arzneimittel, bei dem der Inhalator ein solches Arzneimittelpulverpatronensystem (1) als integralen Bestandteil oder zum Auswechseln umfaßt.

WO 01/43801 A2

Vorratssystem für Arzneimittel in Pulverform und damit ausgestatteter Inhalator

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft ein Vorratssystem für Arzneimittel in Pulverform in Form eines Arzneimittelpulverpatronensystems und einen damit ausgestatteten Inhalator.

10 Hintergrund der Erfindung

Auf dem Gebiet der Behandlung von Bronchialerkrankungen aber auch anderen Erkrankungen, bei denen eine Medikation über den Atemwegstrakt erfolgen kann, ist es bekannt, neben der Zerstäubung von Lösungen oder
15 Suspensionen zu inhalierbaren Aerosolen pulverförmige Medikamente zu applizieren. Beispiele für solche Medikamente sind in der Literatur vielfach beschrieben, rein exemplarisch weisen wir auf WO 93/11773, EP 0 416 950 A1 und EP 0 416 951 A1 hin.

20 Eine gebräuchliche Applikationsform ist dabei die Zuführung über ein Inhalationsgerät (Inhalator).

Bei Inhalatoren für pulverförmige Arzneimittel sind sowohl solche zur Applikation einer Einzeldosis bekannt, als auch Inhalationsgeräte, die
25 einen Vorrat für eine Mehrzahl von Arzneimitteldosen aufweisen. Dabei ist es bekannt, entweder getrennte Vorratsräume für jeweils eine einzelne Dosis vorzusehen oder einen einzelnen Aufnahmeraum zur Aufnahme einer Vielzahl von Dosen eines Medikaments.

30 Bei Inhalatoren, bei denen eine Vielzahl von Einzeldosen in separaten Vorratsräumen vorgesehen ist, sind solche bekannt, bei denen einzelne Räume des Inhalators jeweils mit einer Arzneimitteldosis befüllt sind.

Ein Beispiel eines solchen Inhalators ist in US-A 5,301,666 beschrieben. Es ist aber auch bekannt, eine Vielzahl von Arzneimittelpulverdosen jeweils getrennt in Räumen sog. Blisterverpackungen unterzubringen. Ein Beispiel für eine solche Blisterverpackung zur Verwendung mit einem Inhalator ist in DE 44 00 083 C2 beschrieben. Eine solche Blisterverpackung, die zugleich als Einweginhalator ausgebildet ist, ist beispielsweise in DE 44 00 084 A1 beschrieben.

Ein Inhalationsgerät, in das Blisterverpackungen eingelegt werden können, die jeweils getrennte Vorratsräume für einzelne Dosen eines pulverförmigen Arzneimittels enthalten und die mit Hilfe des Inhalationsgerätes nacheinander geleert werden können, ist beispielsweise in DE 195 23 516 C1 beschrieben.

Beispiele von Inhalatoren mit einem Vorratsraum für eine Vielzahl von Arzneimitteldosen sind im Stand der Technik vielfältig beschrieben. Ein Beispiel mit einem auswechselbaren Vorratsbehälter ist in DE-PS 846 770 beschrieben, ein weiteres in WO 95/31237.

Ein wesentliches Problem bei Inhalationssystemen, bei denen eine Vielzahl von Dosen eines medizinisch wirksamen Stoffes in einem gemeinsamen Vorratsraum untergebracht ist, ist die Zumessung einer einzelnen Dosis für einen einzelnen Inhalationsvorgang. Hierzu sind eine Vielzahl von Lösungsvorschlägen gemacht worden, wie beispielsweise in US-A 2,587,215 und US-A 4,274,403 beschrieben. Andere Formen von Anordnungen zum Dosieren einer einzelnen Arzneimittelpulverdosis aus einem Vorratsraum für eine Vielzahl von Arzneimitteldosen sind weiterhin in WO 92/09322, WO 93/16748 und DE 35 35 561 C2 sowie in GB 2 165 159 A beschrieben. Eine auswechselbare Patrone zur Aufnahme einer Vielzahl von Dosen eines Arzneimittelpulvers mit einem integrierten Dosierschieber ist aus DE 195 22 415 A1 bekannt.

- Ein weiteres wesentliches Problem bei der Inhalation von Arzneimittelpulver ist die Zerlegung der galenischen Pulverformulierungen in lungengängige Partikel. Die auf diesem Wege verabreichten Wirkstoffe werden in aller Regel mit Trägerstoffen
- 5 zusammengeführt, um eine vernünftige Dosierbarkeit des medizinisch wirksamen Stoffes zu erreichen und um weitere Eigenschaften des Arzneimittelpulvers einzustellen, die z. B. die Lagerfähigkeit betreffen können.
- 10 Lösungsansätze für Ausbildungen bei Pulverinhalatoren, mit denen die Bereitstellung lungengängiger Partikel in einem Luftstrom zur Inhalation erreicht werden soll, sind beispielsweise in EP 0 640 354 A2, US-A 5,505,196, US-A 5,320,714, US-A 5,435,301, US-A 5,301,666, DE 195 22 416 A1 und WO 97/00703 beschrieben. Dabei sind auch Vorschläge
- 15 bekannt, Hilfsenergie zur Erzeugung des Luftstromes einzusetzen, beispielsweise aus ZA-A 916741.

- Ganz allgemein ist es bei der medikamentösen Behandlung von Krankheiten bekannt, verschiedene pharmakodynamisch aktive Wirkstoffe zusammen
- 20 einzusetzen. Bei Medikamenten in Tabletten- oder Salbenform ist dies seit langem bekannt und üblich. Dabei ist lediglich von pharmakologischer Seite zu berücksichtigen, daß sich die Wirkstoffe oder galenischen Stoffe nicht gegenseitig nachteilig beeinflussen, sowohl hinsichtlich der Wirkung auf den Organismus als auch hinsichtlich der
- 25 Resorption.

- Auch bei Einsatz von Medikamenten zur Inhalation in Pulverform ist es bekannt, Wirkstoffe durch Applikation vorgefertigter Wirkstoffmischungen zu kombinieren. Entsprechende Vorschläge finden sich in EP 0 416 951 A1
- 30 und WO 93/11773 beispielsweise für die Kombination von Salmeterol und Fluticasone oder Formoterol und Budesonid. Allerdings besteht das Problem bei der Vorfertigung von Wirkstoffmischungen bei losen Pulvern

darin, daß durch chemische oder physikalische Reaktionen der Wirkstoffe in den Mischungen diese insbesondere während einer längeren Lagerzeit verändert werden können, was zu Wirkungsabfall, Inhomogenitäten in der Mischung, die zu Dosisstreuungen oder unerwünschten Nebenwirkungen
5 führen können.

Um solche Nachteile zu vermeiden, werden die pharmakodynamisch aktiven Wirkstoffe daher oft sequentiell, d.h. getrennt nacheinander appliziert. Häufig kommen dabei auch unterschiedliche Applikationssysteme für
10 verschiedene Wirkstoffe zur Anwendung. Dies stellt nicht nur für den Anwender eine Erschwerung der Anwendung dar, die zu Verwechslungen, Anwendungsfehlern und Abfall der Compliance führen kann, sondern macht eine solche Medikamentierung bei bestimmten Krankheiten undurchführbar. Solche Krankheiten können insbesondere solche sein, deren Symptome
15 anfallsweise auftreten und bei denen durch einen solchen Anfall die Handlungs- und Koordinationsfähigkeit des Patienten durch physische oder psychische Beeinträchtigungen beschränkt sein kann. Ein typisches Beispiel dafür sind Asthmaanfälle.

20 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, bekannte Systeme zur Applikation pulverförmiger Arzneimittel zu verbessern.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Vorratssystem für Arzneimittel in Pulverform, insbesondere zur Verwendung oder Integration
25 in einen Pulverinhalator, zur Aufnahme einer Vielzahl von Dosen wenigstens eines medizinisch wirksamen Stoffes, mit wenigstens zwei voneinander getrennten Vorratsräumen für jeweils eine Vielzahl von Dosen eines medizinisch wirksamen Stoffes.

30 Mit dem System gemäß der Erfindung ist es möglich, pharmakodynamisch aktive Wirkstoffe in Form von pulverigen Arzneimitteln jeweils in getrennten Vorratsräumen für eine Vielzahl von Dosen bereitzustellen und

dennoch eine zusammenhängende und zeitlich koordinierte Dosierung und Applikation der Wirkstoffe in Kombination durchzuführen, ohne daß gegenüber einer herkömmlichen Inhalation eines einheitlichen Arzneimittelpulvers zusätzliche Anforderungen an den Patienten oder den
5 medizinischen Betreuer bestehen oder ein zusätzlicher Handhabungsaufwand erforderlich ist.

Die Erfindung eröffnet auch die Möglichkeit, durch Kombination von getrennten Vorratsräumen in Form von Teilpatronen mit dem gleichen
10 pulverförmigen Arzneimittel eine sehr genau auf den Patienten abgestimmte Dosierung durch den Arzt vorzunehmen, ohne daß eine entsprechende Vielzahl von verschiedenen Patronen mit unterschiedlichen Dosiereinrichtungen erforderlich wären.

15 Besonders zweckmäßig ist das Vorratssystem dadurch gekennzeichnet, daß das Vorratssystem ein Arzneimittelpulverpatronensystem zur Verwendung in einer medizinischen Applikationseinrichtung (Inhalator) umfaßt.

Für eine besonders gute Kombinationswirkung der Wirkstoffe ist es
20 vorteilhaft, wenn das Vorratssystem ferner eine Einrichtung zur annähernd zeitgleichen Applikation von Arzneimitteldosen aus wenigstens zwei der voneinander getrennten Vorratsräumen aufweist.

In einer vorteilhaften Ausführungsform weist das
25 Arzneimittelpulverpatronensystem eine Arzneimittelpulverpatrone auf, die wenigstens zwei Vorratskammern aufweist. Dabei ist es zweckmäßig, wenn die Arzneimittelpulverpatrone eine Dosiereinrichtung aufweist, wobei die Dosiereinrichtung für jede der Vorratskammern eine Dosierkammer zur Zumessung einer vorbestimmten Menge eines jeden in den Vorratskammern
30 vorgesehenen medizinisch wirksamen Stoffes hat.

Insbesondere bei fester Integration in einen Pulverinhalator kann es vorteilhaft sein, wenn das Arzneimittelpulverpatronensystem eine Einrichtung zum Zusammenführen der mit den Dosierkammern zugemessenen Stoffmengen aufweist.

5

Für eine freiere Kombination der Wirkstoffe oder Dosismengen durch einen Arzt oder Apotheker kann es aber auch zweckmäßig sein, wenn das das Vorratssystem ein Arzneimittelpulverpatronensystem mit wenigstens zwei Arzneimittelpulverpatronen umfaßt, die jeweils wenigstens eine

10 Vorratskammer aufweisen.

Dabei ist es besonders vorteilhaft, wenn jede Arzneimittelpulverpatrone eine Dosiereinrichtung aufweist, wobei jede Dosiereinrichtung für jede der Vorratskammern eine Dosierkammer zur Zumessung einer vorbestimmten
15 Menge eines jeden in den Vorratskammern der Arzneimittelpulverpatronen vorgesehenen medizinisch wirksamen Stoffes hat.

Insbesondere, wenn in einem Inhalator das Arzneimittelpulverpatronensystem mit verschiedenen
20 Wirkstoffkombinationen nacheinander verwendet werden soll, ist es zur Vermeidung von Wechselwirkungen der pulverförmigen Medikamente zweckmäßig, wenn das Arzneimittelpulverpatronensystem eine Einrichtung zum Zusammenführen der mit den Dosierkammern zugemessenen Stoffmengen aufweist.

25

In einer vorteilhaften Ausführungsform sind die Dosiereinrichtungen koppelbar.

Für besonders gute Handhabung ist es vorteilhaft, wenn die
30 Arzneimittelpulverpatronen mechanisch koppelbar sind.

Eine besonders große Sicherheit vor Fehlmedikation läßt sich erhalten, wenn die Arzneimittelpulverpatronen ferner an Wirkflächen, die zum Koppeln der Arzneimittelpulverpatronen dienen, Kodiermittel aufweisen, die ein Koppeln nur von dafür bestimmten Arzneimittelpulverpatronen
5 erlauben. Dazu ist es zweckmäßig, wenn die Kodiermittel Erhöhungen und Vertiefungen aufweisen, die ein Koppeln nur von dafür bestimmten Arzneimittelpulverpatronen mit aufeinander abgestimmten Erhöhungen und Vertiefungen erlauben, insbesondere, wenn die Erhöhungen und Vertiefungen in Form einer Matrix angeordnet sind.

10

Für eine Zusammenstellung von Patronen für das erfindungsgemäße Arzneimittelpulverpatronensystem z.B. durch einen Apotheker ist es günstig, wenn die Arzneimittelpulverpatronen ferner an ihren Wirkflächen, die zum Koppeln der Arzneimittelpulverpatronen dienen,

15 Rastmittel aufweisen, die ein Koppeln von dafür bestimmten Arzneimittelpulverpatronen erlauben. Eine besonders hohe Sicherheit gegen Manipulationen durch Nichtfachleute oder zur Verhinderung einer Wiederbefüllung der Arzneimittelpulverpatronen läßt sich erhalten, wenn die Rastmittel so ausgebildet sind, daß die miteinander gekoppelten
20 Arzneimittelpulverpatronen nicht ohne Beschädigungen wieder voneinander getrennt werden können.

Für die Handhabung durch den Patienten ist es vorteilhaft, wenn das Arzneimittelpulverpatronensystem ferner eine Einrichtung zur Anzeige der
25 in den Vorratskammern verbliebenen oder aus den Vorratskammern entnommenen Menge an Arzneimitteldosen aufweist, insbesondere, wenn die Arzneimittelpulverpatronen miteinander und mit der Einrichtung zur Anzeige der in den Vorratskammern verbliebenen oder aus den Vorratskammern entnommenen Menge an Arzneimitteldosen koppelbar sind
30 und/oder das Arzneimittelpulverpatronensystem für jede der Vorratskammern eine Einrichtung zur Anzeige der in den Vorratskammern

verbliebenen oder aus den Vorratskammern entnommenen Menge an Arzneimitteldosen aufweist.

- Fertigungstechnisch besonders günstig ist es, wenn das
- 5 Arzneimittelpulverpatronensystem zwei oder mehr ohne die Rast- und Kodiermittel gleiche, spiegelbildlich gleiche oder punktsymmetrisch gleiche Arzneimittelpulverpatronen umfaßt.

- Für eine besonders vielfältige Anwendung ist es vorteilhaft, wenn die
- 10 Dosiereinrichtungen der einzelnen Arzneimittelpulverpatronen Dosierkavitäten mit gleichem oder unterschiedlichem Volumen aufweisen.

- Die Erfindung läßt sich wirtschaftlich besonders gut nutzen bei einem Inhalator für pulverförmige Arzneimittel mit einem
- 15 Arzneimittelpulverpatronensystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche als integralem Bestandteil oder zum Auswechseln.

Anwendung der Erfindung

20

- Mit dem Arzneimittelpulverpatronensystem gemäß der Erfindung ist es möglich, pharmakodynamisch aktive Wirkstoffe in Form von pulverigen Arzneimitteln jeweils in getrennten Vorratsräumen für eine Vielzahl von Dosen bereitzustellen und dennoch eine zusammenhängende und zeitlich
- 25 koordinierte Dosierung und Applikation der Wirkstoffe in Kombination durchzuführen, ohne daß gegenüber einer herkömmlichen Inhalation eines einheitlichen Arzneimittelpulvers zusätzliche Anforderungen an den Patienten oder den medizinischen Betreuer bestehen oder ein zusätzlicher Handhabungsaufwand erforderlich ist.

30

Weiterhin ist es möglich, pulverförmige Arzneimittel in Wirkstoffkombinationen zur einheitlichen Inhalation bereitzustellen.

deren einzelne Wirkstoffe untereinander Unverträglichkeiten hinsichtlich der Lagerfähigkeit, ihrer Beständigkeit oder ihrer Dosierbarkeit aufweisen.

Beispiele für solche Wirkstoffkombinationen können sein, ohne daß die
5 Aufzählung beschränkend wäre: Budesonid kombiniert mit Formoterol, Fluticason kombiniert mit Formoterol, Fluticason kombiniert mit Salmeterol, Fenoterol kombiniert mit Ipratropiumbromid, Glycopyrrolate kombiniert mit Formoterol, Lofeprednol kombiniert mit Formoterol, Lofeprednol kombiniert mit Glycopyrrolate, Mometason mit Formoterol,
10 Mometason kombiniert mit Salmeterol, DNCG (Dinatriumcromoglycat) mit Reproterol.

Elemente für Wirkstoffkombinationen, für die die Erfindung einsetzbar ist, können ferner beispielsweise sein aus der Gruppe der
15 Betasympatikomimetika: Salbutamol, Reproterol, Fenoterol, Formoterol, Salmeterol. Beispiele aus der Gruppe der Kortikosteroide können sein: Budesonid, Beclomethason, Fluticason, Triamcinolon, Lofeprednol, Mometason, Flunisolid, Ciclosomid. Beispiele aus der Gruppe der Anticholinergica können sein: Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid,
20 Glycopyrrolate.

Beispiele aus der Gruppe der Analgetica und Migränetherapeutika können sein: Morphin, Tramadol, Flupirtin, Sumatryptan. Aus der Gruppe der Peptide und Proteine können beispielsweise verwendet werden: Cetrorelix,
25 Insulin, Calcitonin, Parathyroid Hormon, Faktor VIII Analoge, Alpha Interferon, Beta Interferon, Heparin, FSH (Follikel Stimulierendes Hormon), Collistin, Tobramycin.

Die Anwendung ist nicht auf die hier genannten Wirkstoffe beschränkt.
30 Das beschriebene Arzneimittelpulverpatronensystem eignet sich für alle Wirkstoffe, die in Pulverform dosiert und inhalativ appliziert werden können. Durch entsprechende Modifikation des Systems und der

Dosiertvorrichtung eignet sich die beschriebene Erfindung auch zur Kombination von Wirkstoffen, die flüssige Zubereitungen, zum Beispiel Lösungen oder Suspensionen von pharmakodynamisch aktiven Wirkstoffen, enthalten.

5

Arzneimittelpulverformulierungen, die sinnvoll mit dem Arzneimittelpulverpatronensystem gemäß der Erfindung verwendet werden können, können verschiedene Wirkstoffe enthalten, wie beispielsweise Analgetika, Antiallergika, Antibiotika, Anticholinergika,

10 Antihistaminika, antiinflammatorisch wirkende Substanzen, Antipyretika, Kortikoide, Steroide, Antitussiva, Bronchodilatoren, Diuretika, Enzyme, Herz-Kreislauf wirksame Substanzen, Hormone, Proteine und Peptide. Beispiele für Analgetika sind Codein, Diamorphin,

Dihydromorphin, Ergotamin, Fentanyl und Morphin; Beispiele für

15 Antiallergika sind Cromoglicinsäure und Nedocromil; Beispiele für Antibiotika sind Cephalosporine, Fusafungin, Neomycin, Penicilline, Pentamidin, Streptomycin, Sulfonamide und Tetracycline, Collistin, Tobramycin; Beispiele für Anticholinergika sind Atropin,

Atropinmethonitrat, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Trosipiumchlorid

20 und Tiotropiumbromid; Beispiele für Antihistaminika sind Azelastin, Flezelastin und Methapyrilen; Beispiele für antiinflammatorisch wirksame Substanzen sind Beclometason, Budesonid, Loteprednol, Dexamethason, Flunisolid, Fluticason, Tipredane, Triamcinolon, Mometason; Beispiele für Antitussiva sind Narcotin und Noscapin; Beispiele für

25 Bronchodilatoren sind Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Ephedrin, Epinephrin, Formoterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Isoprenalin, Isoproterenol, Metaproterenol, Orciprenalin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin und Tolobuterol;

30 Beispiele für Diuretika sind Amilorid und Furosemid; ein Beispiel für Enzyme ist Trypsin; Beispiele für Herz-Kreislauf wirksame Substanzen sind Diltiazem und Nitroglycerin; Beispiele für Hormone sind Cortison,

Hydrocortison und Prednisolon; Beispiele für Proteine und Peptide sind Cyclosporine, Cetrorelix, Glucagon und Insulin. Weitere Wirkstoffe, die eingesetzt werden können, sind Adrenochrom, Colchicin, Heparin, Scopolamin. Die beispielhaft angeführten Wirkstoffe können als freie
5 Basen oder Säuren oder als pharmazeutisch verträgliche Salze eingesetzt werden. Als Gegenionen können beispielsweise physiologisch verträgliche Erdalkali- oder Alkalimetalle oder Amine sowie beispielsweise Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Hydrogencarbonat, Hydrogenartrat, Bromid, Chlorid, Iodid, Carbonat, Citrat, Fumarat, Malat, Maleat, Cluconat,
10 Lactat, Pamoat und Sulphat eingesetzt werden. Es können auch Ester eingesetzt werden, beispielsweise Acetat, Acetonid, Propionat, Dipropionat, Valerat.

Die Erfindung ermöglicht aber nicht nur die kombinierte Applikation von
15 verschiedenen pulverförmigen Arzneimitteln in jeweils gleichen oder unterschiedlichen Teildosen, sondern eröffnet auch die Möglichkeit, durch Kombination von Teilpatronen mit dem gleichen pulverförmigen Arzneimittel eine sehr genau auf den Patienten abgestimmte Dosierung durch den Arzt vorzunehmen, ohne daß eine entsprechende Vielzahl von
20 verschiedenen Patronen mit unterschiedlichen Dosiereinrichtungen erforderlich wäre, z.B. im Vergleich zu der aus WO 97/00703 bekannten Patrone.

Werden die Teilpatronen z.B. in einer Stufung von Dosiervolumina von 1,
25 3 und 5 ml geführt, lassen sich damit bei Verwendung auch nur einer Teilpatrone oder Ersatz der zweiten Patrone durch einen Dummy als Schutz Dosisvolumina von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 ml erhalten.

Die Erfindung soll im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher
30 erläutert werden. Es zeigen:

- Figur 1 ein erfindungsgemäßes Arzneimittelpulverpatronensystem in perspektivischer Ansicht;
- Figur 2 einen Längsschnitt durch ein erfindungsgemäßes Arzneimittelpulverpatronensystem;
- 5 Figur 3 einen Querschnitt durch das erfindungsgemäßes Arzneimittelpulverpatronensystem entlang der Linie A-A in Figur 2;
- Figur 4 einen Längsschnitt durch eine Arzneimittelpatrone des erfindungsgemäßen Arzneimittelpulverpatronensystems entlang der Linie B-B in Figur 3;
- 10 Figur 5 einen Längsschnitt durch eine Arzneimittelpatrone des erfindungsgemäßen Arzneimittelpulverpatronensystems wie in Figur 2 (Sekundärpatrone);
- Figur 6 einen Längsschnitt durch eine andere Arzneimittelpatrone des erfindungsgemäßen Arzneimittelpulverpatronensystems wie in Figur 2 (Primärpatrone);
- 15 Figur 7 eine Ansicht einer Arzneimittelpatrone des erfindungsgemäßen Arzneimittelpulverpatronensystems (Rückseite zur Darstellung in Figur 2) (Primärpatrone);
- 20 Figur 8 eine Ansicht einer Arzneimittelpatrone des erfindungsgemäßen Arzneimittelpulverpatronensystems ähnlich wie in Figur 2 (Sekundärpatrone); und
- Figur 9 eine Seitenansicht der Arzneimittelpatrone des erfindungsgemäßen Arzneimittelpulverpatronensystems (Primärpatrone).
- 25

Fig. 1 zeigt eine perspektivische Ansicht eines erfindungsgemäßen Vorratsystems, hier in Form eines Arzneimittelpulverpatronensystems 1 zum austauschbaren Einsetzen in einen Pulverinhalator. Das dargestellte

30 Arzneimittelpulverpatronensystem 1 besteht hier aus zwei

Arzneimittelpulverpatronen 2 und 3 mit jeweils einer Vorratskammer 4 für ein Arzneimittelpulver.

In Fig. 2 ist ein Längsschnitt durch das

- 5 Arzneimittelpulverpatronensystem 1 dargestellt. Auch hier ist gut erkennbar, daß das Arzneimittelpulverpatronensystem 1 in diesem Falle aus zwei Teilpatronen 2 und 3 besteht. Der Übersichtlichkeit halber wird im folgenden unterschieden zwischen der Primärpatrone 2 und der Sekundärpatrone 3. Jede der Arzneimittelpulverpatronen 2 und 3 umfaßt
10 eine Vorratskammer 4 zur Aufnahme eines gleichen oder verschiedener Arzneimittelpulver, wie bereits zuvor erläutert.

Weiterhin weist jede der Arzneimittelpulverpatronen 2 und 3 jeweils eine Dosiereinrichtung in Form eines Dosierschiebers 5 auf. Jeder der

- 15 Dosierschieber 5 umfaßt eine Dosierkavität 6, deren Aufnahmevolumen die für eine Inhalation bereitzustellende Dosiermenge bildet.

Wie in Fig. 3, einem Querschnitt durch das

- Arzneimittelpulverpatronensystem 1 entlang der Linie A-A in Fig. 2 in
20 Höhe der Dosierschieber 5, zu erkennen ist, sind die Dosierschieber 5 in einem Dosierschieberkanal 7 zumindest aus der dargestellten Füllstellung in eine Entleerungsstellung verschiebbar. Die Dosierschieber 5 der Primärpatrone 2 und der Sekundärpatrone 3 sind hier der Einfachheit halber als zueinander spiegelbildlich und mit gleich großen
25 Dosierkavitäten 6 dargestellt.

In der in Fig. 3 dargestellten Befüllungsstellung kann, wie in Fig. 2 gut zu erkennen ist, Arzneimittelpulver aus den Vorratskammern 4 in die Dosierkavitäten 6 fallen. Wenn die Dosierkavitäten 6 mit einem

- 30 Arzneimittelpulver wie gewünscht gefüllt sind, können die Dosierschieber 5 durch nicht dargestellte Eingriffsmittel eines Pulverinhalators, wie z.B. in US-A-5,840,279 beschrieben, in eine nicht dargestellte

Entleerungsposition verschoben werden. Die Eingriffsmittel des Pulverinhalators ragen dabei zweckmäßig-durch entsprechend in den unteren Bereichen der Primärpatrone 2 und der Sekundärpatrone 3 vorgesehene Aussparungen 8.

5

Die Entleerungsstellung ist dann erreicht, wenn die Dosierkavitäten 6 sich über den Entleerungsöffnungen 9 befinden. Wenn die Dosierschieber 5 diese Stellung erreicht haben, kann das Arzneimittelpulver aus den Dosierkavitäten 6 durch die Entleerungsöffnungen 9 z.B. in einen nicht
10 dargestellten Pulverkanal eines Inhalators fallen.

Werden unterschiedliche Arzneimittelpulver in den Vorratskammern 4 der Primärpatrone 2 und der Sekundärpatrone 3 untergebracht, vermengen sich die Arzneimittelpulver dann entsprechend in dem Pulverkanal des
15 Inhalators, möglichst unterstützt durch den Inhalationsluftstrom.

In Fig. 4 ist ein Längsschnitt durch die Sekundärpatrone 3 entlang der Linie B-B in Fig. 2 dargestellt. Dort ist gut die Befüllungsstellung des Dosierschiebers 5 erkennbar mit der Dosierkavität 6 unter dem Loch 10
20 der Unterseite der Vorratskammer 4. Zum Erreichen der Entleerungsstellung wird der Dosierschieber 5 in Fig. 4 so weit nach rechts verschoben, bis sich diese Dosierkavität 6 mit der Entleerungsöffnung 9 deckt und das Arzneimittelpulver nach unten herausfallen kann.

25

Die Oberseite der Vorratskammer 4 der Sekundärpatrone 3 wird nach Befüllung der Sekundärpatrone 3 mit einem Arzneimittel durch beispielsweise einen stabilen Foliendeckel 11 verschlossen, z.B. durch Ultraschallschweißen oder in anderer geeigneter Form.

30

In Fig. 5 ist die Sekundärpatrone 3 in gleicher Weise wie in Fig. 2 dargestellt, jedoch ohne den Dosierschieber 5 und die Primärpatrone 2.

Entsprechend ist in Fig. 6 die Primärpatrone 2 dargestellt. Wie in Fig. 2 zu sehen ist, ist in gleicher Weise wie bei der Sekundärpatrone 3 auf der Unterseite der Primärpatrone 2 ein Dosierschieber angeordnet. Die
5 Wirkungsweise und die Betätigung des Dosierschiebers entspricht derjenigen des Dosierschiebers der Sekundärpatrone 3, wie oben beschrieben.

Davon abweichend hat die Primärpatrone 2 einen oberen Bereich 12, der im
10 zusammengesetzten Zustand der beiden Patronen 2 und 3 auch die Sekundärpatrone 3 mit abdeckt, wie gut in Fig. 2 zu sehen.

Bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel ist nämlich in dem oberen Bereich 12 in einem Ringkanal 13 zugleich eine Einrichtung zur Anzeige
15 der in den Vorratskammern 4 verbliebenen oder aus den Vorratskammern 4 entnommenen Menge an Arzneimitteldosen vorgesehen (jedoch nicht im einzelnen dargestellt).

Diese Anzeige kann z.B. als Folienstreifen mit entsprechenden
20 Markierungen ausgebildet sein, wie im einzelnen in WO 97/00703 beschrieben. Entsprechend ist die Vorratskammer 4 in dem oberen Bereich 12 der Primärpatrone 2 durch einen Deckel 14 verschlossen, der zugleich auch den Ringkanal 13 für den Folienstreifen zur Anzeige der Arzneimitteldosen abdeckt. Die Oberseite des Deckels 14 ist dabei als
25 Wellfeder 15 ausgebildet, um den Vorratsraum nicht nur elastisch zu verschließen, sondern auch über den zentralen Stift 16 einen Längenausgleich und einen weitgehend spielfreien Sitz des Arzneimittelpulverpatronensystems 1 in einem geeigneten Inhalator sicherzustellen. Ein solcher Inhalator ist annäherungsweise ebenfalls in
30 WO 97/00703 beschrieben.

Im oberen Bereich 12 der Primärpatrone 2 ist in Verbindung mit dem Ringkanal 13 noch eine Ausnehmung 17 vorgesehen zum Eingriff eines Antriebsmittels eines Inhalators zum Antrieb des Anzeigeelementes für die Zahl der verbliebenen bzw. entnommenen Arzneimitteldosen.

5

Weiterhin ist zweckmäßig im oberen Bereich 12 in Höhe des Ringkanals 13 in der Primärpatrone 12 ein Sichtfenster 18 vorgesehen, das das Ablesen der Einrichtung zur Anzeige der entnommenen oder verbliebenen Arzneimitteldosen ermöglicht (Fig. 7). In Fig. 7 ist ebenfalls gut zu erkennen, daß die Primärpatrone 2 mit Hakenelementen 19 versehen ist, die mit entsprechenden Vertiefungen 20 in der Sekundärpatrone 3 zusammenwirken können (Fig. 8). Weiterhin ist in der der Primärpatrone 2 zugewandten Wandung 21 der Sekundärpatrone 3 ein keilförmiger Vorsprung 22 vorgesehen, der beim Einschieben der Sekundärpatrone 3 von unten in eine Aussparung 23 im oberen Bereich 12 der Primärpatrone 2 zu einer elastischen Verformung der Wandung 21 führt und mit entsprechend ausgebildeter Vertiefung 24 in der der Sekundärpatrone 3 zugewandten Wandung 25 der Primärpatrone 2 verrastet, sobald die Sekundärpatrone 2 ihren vorgesehenen Sitz erreicht hat. Durch die Vertiefung 24 und das Zusammenwirken mit den Hakenelementen 19 der Primärpatrone 2 wird verhindert, daß die Sekundärpatrone 3 sich nach Montage seitlich von der Primärpatrone 2 weg bewegen kann. Durch die Verrastung des keilförmigen Vorsprungs 22 mit der zugehörigen Vertiefung 24 in der Primärpatrone 2 ist sichergestellt, daß die Sekundärpatrone nicht mehr nach unten gezogen werden kann, um die Hakenelemente 19 und die Vertiefung 24 außer Eingriff zu bringen (Fig. 9). Nach einer solchen Montage können die Primärpatrone 2 und die Sekundärpatrone 3 nur noch durch Zerstörung voneinander getrennt werden.

30 Eine geeignete Kodierung kann noch auf den einander zugewandten Wandungen 25 und 21 vorgesehen werden. Dies kann erfolgen z.B. in Form kodierter Vertiefungen und Vorsprünge nach Art eines Schlüssels. Bei

einer anderen Anordnung zur Vermeidung des Trennens der Patrone nach Montage kann auch eine entsprechend kodierte Matrix mit stiftförmigen Vorsprüngen und Löchern eingesetzt werden.

- 5 Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß auch andere Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Arzneimittelpulverpatronensystems denkbar sind, z.B. zwei symmetrische oder asymmetrische Patronen, die separate Anzeigen für die entnommenen bzw. noch vorhandenen Dosen enthalten, oder symmetrische oder asymmetrische Patronen, die zusammen mit einem Kopfelement montiert
10 werden, das eine entsprechende Anzeige enthält.

B E Z U G S Z E I C H E N L I S T E

- | | | |
|----|----|----------------------------------|
| 5 | 1 | Arzneimittelpulverpatronensystem |
| | 2 | Primärpatrone |
| | 3 | Sekundärpatrone |
| | 4 | Vorratskammer |
| | 5 | Dosierschieber |
| 10 | 6 | Dosierkavität |
| | 7 | Dosierschieberkanal |
| | 8 | Aussparung |
| | 9 | Entleerungsöffnung |
| | 10 | Loch |
| 15 | 11 | Foliendeckel |
| | 12 | oberer Bereich von 2 |
| | 13 | Ringkanal |
| | 14 | Deckel |
| | 15 | Wellfeder |
| 20 | 16 | Stift |
| | 17 | Ausnehmung in 13 |
| | 18 | Sichtfenster |
| | 19 | Hakenelement |
| | 20 | Vertiefung |
| 25 | 21 | Wandung |
| | 22 | keilförmiger Vorsprung |
| | 23 | Aussparung von 12 |
| | 24 | Vertiefung |
| | 25 | Wandung |

Ansprüche

1. Vorratssystem für Arzneimittel in Pulverform, insbesondere zur Verwendung oder Integration in einen Pulverinhalator, zur Aufnahme
5 einer Vielzahl von Dosen wenigstens eines medizinisch wirksamen Stoffes, mit wenigstens zwei voneinander getrennten Vorratsräumen (4) für jeweils eine Vielzahl von Dosen eines medizinisch wirksamen Stoffes.
- 10 2. Vorratssystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Vorratssystem ein Arzneimittelpulverpatronensystem (1) zur Verwendung in einer medizinischen Applikationseinrichtung (Inhalator) umfaßt.
- 15 3. Vorratssystem nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Vorratssystem ferner eine Einrichtung (5) zur annähernd zeitgleichen Applikation von Arzneimitteldosen aus wenigstens zwei
20 der voneinander getrennten Vorratsräumen aufweist.
4. Arzneimittelpulverpatronensystem nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß
25 das Arzneimittelpulverpatronensystem eine Arzneimittelpulverpatrone umfaßt, die wenigstens zwei Vorratskammern (4) aufweist.
5. Arzneimittelpulverpatronensystem nach Anspruch 4,
30 dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelpulverpatrone eine Dosiereinrichtung aufweist, wobei die Dosiereinrichtung für jede der Vorratskammern (4) eine

Dosierkavität (6) zur Zumessung einer vorbestimmten Menge eines jeden in den Vorratskammern (4) vorgesehenen medizinisch wirksamen Stoffes hat.

- 5 6. Arzneimittelpulverpatronensystem nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Arzneimittelpulverpatronensystem eine Einrichtung zum
Zusammenführen der mit den Dosierkammern zugemessenen Stoffmengen
aufweist.
- 10 7. Vorratssystem nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Vorratssystem ein Arzneimittelpulverpatronensystem (1) mit
wenigstens zwei Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) umfaßt, die
15 jeweils wenigstens eine Vorratskammer (4) aufweisen.
8. Arzneimittelpulverpatronensystem nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, daß
jede Arzneimittelpulverpatrone (2, 3) eine Dosiereinrichtung (5)
20 aufweist, wobei jede Dosiereinrichtung (5) für jede der
Vorratskammern (4) eine Dosierkavität (6) zur Zumessung einer
vorbestimmten Menge eines jeden in den Vorratskammern (4) der
Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) vorgesehenen medizinisch
wirksamen Stoffes hat.
- 25 9. Arzneimittelpulverpatronensystem nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Arzneimittelpulverpatronensystem (1) eine Einrichtung zum
Zusammenführen der mit den Dosierkammern (4) zugemessenen
30 Stoffmengen aufweist.
10. Arzneimittelpulverpatronensystem nach einem der Ansprüche 8 bis 9.

dadurch gekennzeichnet, daß
die Dosiereinrichtungen (5) koppelbar sind.

11. Arzneimittelpulverpatronensystem nach einem der 7 bis 10,
5 dadurch gekennzeichnet, daß
die Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) mechanisch koppelbar sind.
12. Arzneimittelpulverpatronensystem nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet, daß
10 die Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) ferner an Wirkflächen (21, 25), die zum Koppeln der Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) dienen, Kodiermittel aufweisen, die ein Koppeln nur von dafür bestimmten Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) erlauben.
- 15 13. Arzneimittelpulverpatronensystem nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Kodiermittel Erhöhungen und Vertiefungen aufweisen, die ein
Koppeln nur von dafür bestimmten Arzneimittelpulverpatronen (2, 3)
mit aufeinander abgestimmten Erhöhungen und Vertiefungen erlauben.
20
14. Arzneimittelpulverpatronensystem nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Erhöhungen und Vertiefungen in Form einer Matrix angeordnet
sind.
- 25
15. Arzneimittelpulverpatronensystem nach einem der Ansprüche 7 bis
14,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) ferner an ihren Wirkflächen
30 (21, 25), die zum Koppeln der Arzneimittelpulverpatronen (2, 3)
dienen, Rastmittel (22, 24, 19, 20, 23) aufweisen, die ein Koppeln
von dafür bestimmten Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) erlauben.

16. Arzneimittelpulverpatronensystem nach Anspruch 15,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Rastmittel (22, 24) so ausgebildet sind, daß die miteinander
gekoppelten Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) nicht ohne
Beschädigungen wieder voneinander getrennt werden können.
17. Arzneimittelpulverpatronensystem nach einem der Ansprüche 7 bis
16,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Arzneimittelpulverpatronensystem (1) ferner eine Einrichtung
zur Anzeige der in den Vorratskammern (4) verbliebenen oder aus
den Vorratskammern (4) entnommenen Menge an Arzneimitteldosen
aufweist.
18. Arzneimittelpulverpatronensystem nach Anspruch 17,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) miteinander und mit der
Einrichtung zur Anzeige der in den Vorratskammern (4) verbliebenen
oder aus den Vorratskammern (4) entnommenen Menge an
Arzneimitteldosen koppelbar sind.
19. Arzneimittelpulverpatronensystem nach einem der Ansprüche 17 oder
18,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Arzneimittelpulverpatronensystem (1) für jede der
Vorratskammern (4) eine Einrichtung zur Anzeige der in den
Vorratskammern (4) verbliebenen oder aus den Vorratskammern (4)
entnommenen Menge an Arzneimitteldosen aufweist.

20. Arzneimittelpulverpatronensystem nach einem der Ansprüche 2 bis 19,

dadurch gekennzeichnet, daß

5 das Arzneimittelpulverpatronensystem (1) zwei oder mehr ohne die Rast- und Kodiermittel (19, 20, 22, 23, 24) gleiche, spiegelbildlich gleiche oder punktsymmetrisch gleiche Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) umfaßt.

21. Arzneimittelpulverpatronensystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

10

dadurch gekennzeichnet, daß

die Dosiereinrichtungen (5) der einzelnen

Arzneimittelpulverpatronen (2, 3) Dosierkavitäten (6) mit gleichem oder unterschiedlichem Volumen aufweisen.

15

22. Inhalator für pulverförmige Arzneimittel,

dadurch gekennzeichnet, daß

der Inhalator ein Arzneimittelpulverpatronensystem (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche als integralen Bestandteil oder zum
20 Auswechseln umfaßt.

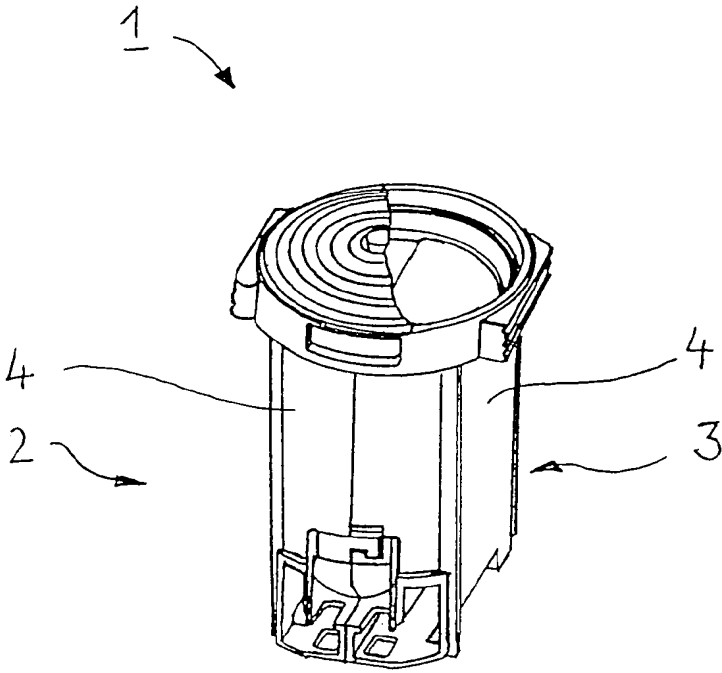


Fig. 1

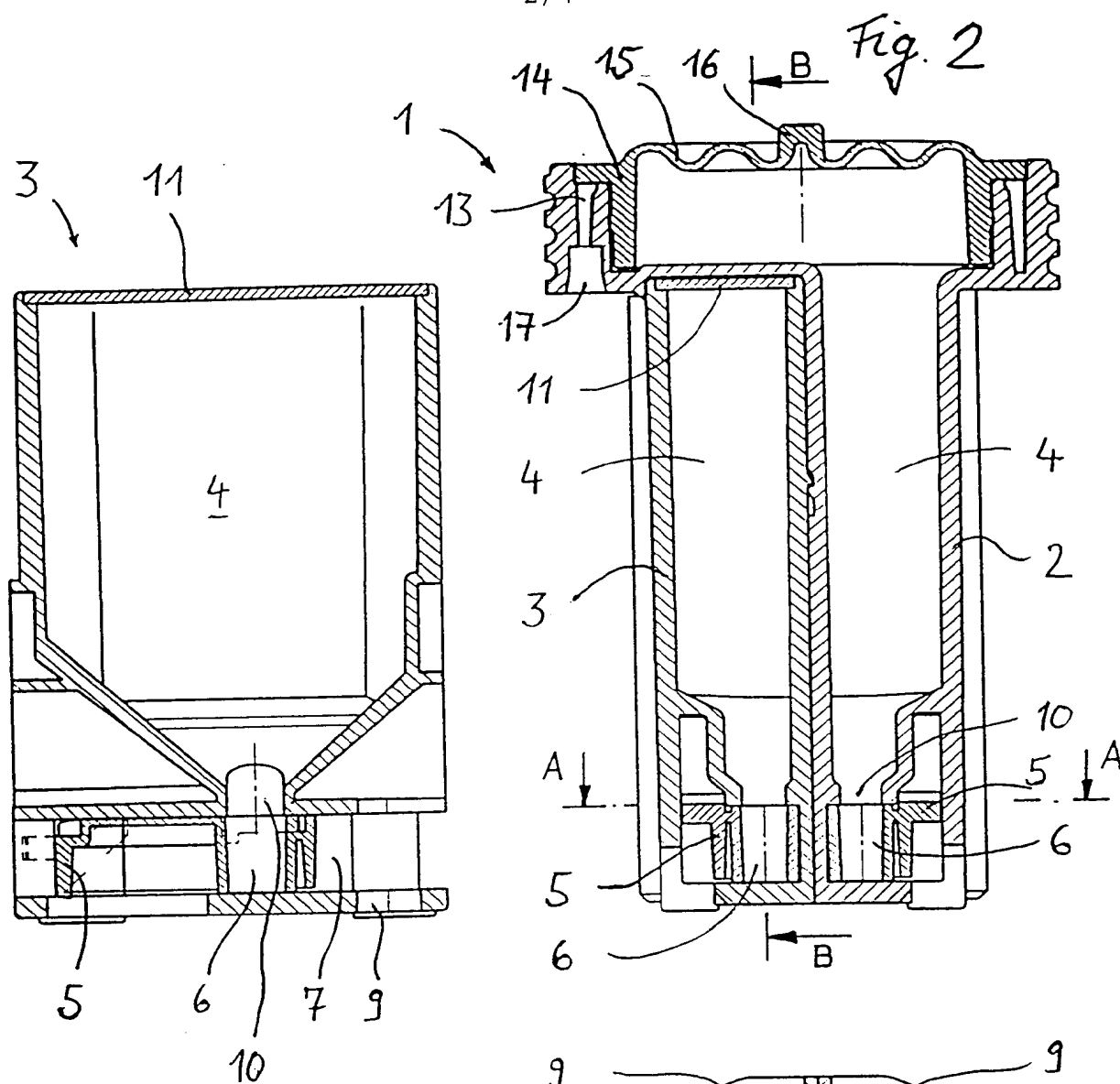


Fig. 4

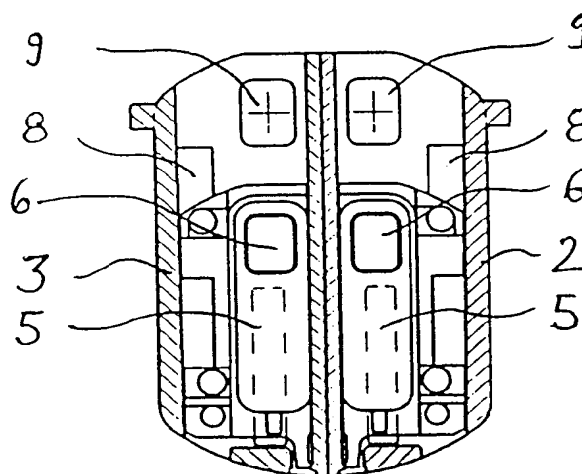


Fig. 3

Fig. 5

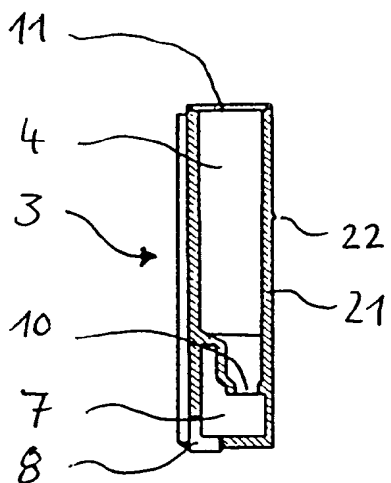


Fig. 6

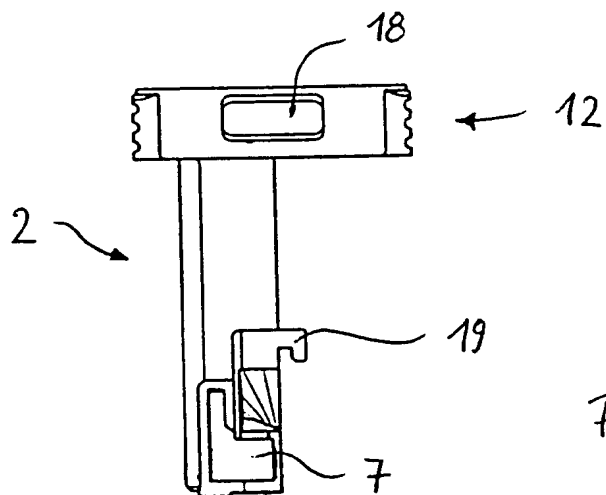
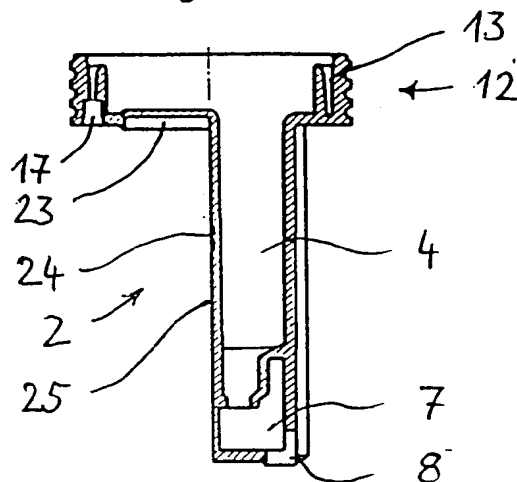


Fig. 7

